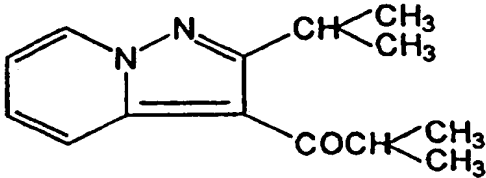




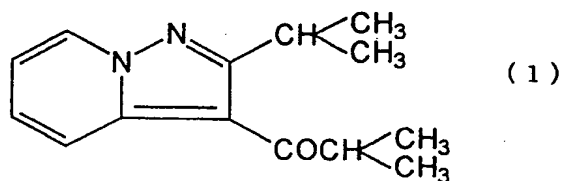
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61K 31/415 // C07D 471/04	A1	(11) 国際公開番号 WO00/09127 (43) 国際公開日 2000年2月24日(24.02.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03548 (22) 国際出願日 1998年8月10日(10.08.98) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo, (JP) (71) 出願人 ; および (72) 発明者 佐古田三郎(SAKODA, Saburo)(JP/JP) 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 大阪大学医学部内 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 新部興治, 外(NIIBE, Koji et al.) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内2丁目6番2号 丸の内八重洲ビル424号 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: REMEDIES FOR MULTIPLE SCLEROSIS (54)発明の名称 多発性硬化症治療薬 <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> (57) Abstract Remedies for multiple sclerosis characterized by containing as the active ingredient ibudilast represented by chemical formula (1). When orally administered, ibudilast is efficacious against experimental autoimmune encephalomyelitis and useful as a remedy for multiple sclerosis which is a central nervous system disease.		

(57)要約

下記化学式 (1) で表されるイブジラストを有効成分とすることを特徴とする多発性硬化症治療薬である。イブジラストは、実験的自己免疫性脳脊髄炎に対して経口投与で有効であり、中枢神経系の疾患である多発性硬化症の治療薬として有用である。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TZ	タンザニア
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明 細 書

多発性硬化症治療薬

技術分野

- 5 本発明は新規な多発性硬化症治療薬に関する。

背景技術

多発性硬化症(multiple sclerosis)は緩徐進行性の、脳脊髄のびまん性脱髄斑を特徴とする中枢神経の疾患で、多発性で様々な症候をきたし、再発と寛解を繰り返すことが多い。原因は不明であり、免疫学的異常が疑われているが、現在のところ、確かな発症機序を解明する手掛かりはほとんどない(THE MERCK MANUAL, 16th EDITION, 1993, MERCK & CO., INC)。

多発性硬化症は日本に比べ、欧米で多い疾患である。日本では治療薬としては、副腎皮質ステロイドやビタミンB₁₂が用いられており(今日の治療指針TODAY'S THERAPY, 1995, 医学書院)、また、新しい治療薬としては、免疫抑制剤ミゾリビン、インターフェロンβ 1bの治験が進められている(明日の新薬, 1997, ティバックス)。

欧米では、患者数が多く、基礎・臨床研究が盛んに行なわれている。薬物療法としてはインターフェロンβを中心に研究が進められ、インターフェロンβの注射剤が医療現場に供されている(SCRIP, No2223 April 15th, p20, 1997; SCRIP, No2227 April 29th, p21, 1997)。しかし、欧米において用いられているインターフェロンβは、再発性・間歇性多発性硬化症患者に高用量を皮下に隔日投与し、神経学的再燃の頻度を減少させるというものであるが(THE MERCK MANUAL, 16th EDITION, 1993, MERCK & CO., INC)、インターフェロンβは高価であり、長期間の投与が行なわれるため、医療経済学的負担は大きい。また、患者が用い易く、服薬率(コンプライアンス)を高めること、また、病院へ通う回数を減少させ、患者の生活の質(クオリティ・オブ・ライフ)を高めることを考えると経口投与可能な薬剤が望まれる。

また、副腎皮質ステロイドの経口剤も治療に用いられているが、長期連用では、副作用を起こし易く、使用は急性期の発作の寛解などに限られている。

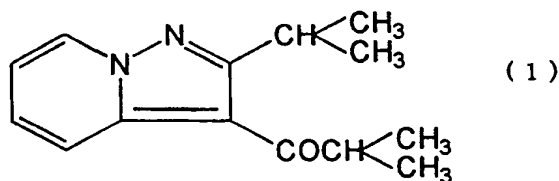
近年、細胞内酵素フォスフォジエステラーゼ(phosphodiesterase, 以下PDE と略す)の阻害剤であるペントキシフィリン(pentoxifylline)やロリプラム(rolipram)が多発性硬化症に有効ではないかと報告されている(Rott et al., Eur. J. Immunol., 23, p1745, 1993; Nataf et al., Acta Neurol. Scand., 88, p97, 1993; Genain et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 92, 3601, 1995; Sommer et al., Nature Med., 1, p244, 1995; Jung et al., J. Neuroimmunol., 68, p1, 1996; Okuda et al., Immunopharmacol., 35, p141, 1996)。ペントキシフィリンは、実際に多発性硬化症患者に経口的に試用されたが、治療薬としての有効性に一定の評価が得られていない(Rieckmann et al., J. Neurol., 242(Suppl. 2), S112, 1995; van Oosten et al., J. Neurol., 242(Suppl. 2), S-119, 1995; Myers et al., Neurol., 45(Suppl. 4), A419, 1995; Rieckmann et al., J. Neuroimmunol., 64, p193, 1996)。従って、より有効で、経口投与可能な薬剤の登場が益々望まれるところとなった。

上記のような背景に鑑み、多発性硬化症の治療に経口的に用いることができ、臨床的に用いる用量で、有効性を発揮する薬剤の開発が望まれる。

発明の開示

本発明者は、多発性硬化症の治療薬として有用な化合物を見出だすべく、研究を重ねた結果、イブジラストがその目的を達成することを見出だし、発明を完成した。

即ち、本発明は、化学式 (1)



で表されるイブジラストを有効成分とすることを特徴とする多発性硬化症治療薬およびイブジラストを有効成分とする薬剤を経口投与することにより成る多発性硬化症の治療方法に関するものである。

本発明者は、医薬品として日本国内において広く使用され、安全性についての

情報が蓄積されている化合物イブジラストに、治療効果を多発性硬化症に対して示しうる特性を初めて見出したものである。

- イブジラスト(ibudilast)は、前記化学式(1)で示される公知化合物であり(日本特許公告昭52-29318(1977)、米国特許登録第3,850,941号(1974)ほか)、医薬品として杏林製薬株式会社によって開発され、1989年1月に日本国厚生省の製造・承認を受けて以来、気管支喘息用薬、また脳循環改善剤として、広く医療の場に供されている。イブジラストの作用として、プロスタサイクリン(prostacycline)の作用を増強する(Onoue et al., Gen. Pharmacol., 23, p1093, 1992)ことによる脳局所血流量増加作用(Kudo et al., Folia Pharmacol. Jap., 85, p435, 1995)やロイコトリエン拮抗作用(Sato et al., Gen. Pharmacol., 17, p287, 1986; Ohashi et al., Int. Arch. Allergy. Immunol., 101, p288, 1993)、ロイコトリエン遊離抑制作用(Tamura et al., Basic and Clinical Report, 20, p181, 1986)、PDE阻害作用(Souness et al., Brit. J. Pharmacol., 111, p1081, 1994)などが知られているが、多発性硬化症に対する作用、有効性については全く知られていない。
- イブジラストは、従来薬学的に良く知られた形態及び投与経路を適用してヒトに投与することができ、例えば、散剤、錠剤、カプセル剤、細粒剤、顆粒剤、注射剤、液剤、軟膏剤、貼付剤等により、経口又は非経口的に使用することができるが、患者が使い易いことを考慮し、経口剤がより好ましい。イブジラストの投与量は、年齢、体重、症状、投与経路などによっても異なるが、経口投与では1回10mg~200mg,より好ましくは1回10mg~60mgを1日2回~3回用いることが望ましい。

図面の簡単な説明

- 図1は、EAEモデルにおける実施例1の免疫後の時間と平均臨床スコアの判定結果を示すグラフ、図2は実施例1における免疫後の時間と体重変動の測定結果を示すグラフ、図3は実施例2における組織学的スコアの判定結果を示すグラフである。

実施例

次に、多発性硬化症に対するイブジラストの有効性を実施例をもって詳細に説明する。即ち、多発性硬化症の動物モデルとして最も一般的である実験的自己免疫性脳脊髄炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, 以下EAE と略す)モデル(Ruddle et al., J. Exp. Med., 172, p1193, 1990; Powell et al., Int. Immunol., 2, p539, 1990; Olsson et al., J. Neuroimmunol., 40, p211, 1992; Kartin et al., J. Exp. Med., 180, p2227, 1994; Selmaj et al., ANN. Neurol., 30, p694, 1991)を用い、イブジラストの症状改善作用を評価し(実施例1)、更に、症状改善作用を裏付ける目的で病理学的に評価(実施例2)を行なった。その結果、イブジラストは、EAE
5 モデルにおいて、症状改善作用が観察された。また、病理組織学的にもイブジラストの効果が確認された。

[実施例1]

ラット多発性硬化症モデル(EAEモデル)におけるイブジラストの症状改善効果を検討した。

15 (1)実験動物: DA系ラット(1群6例)

(2)モデルの作成:

H37Ra Mycobacterium tuberculosisを含むFreund's完全アジュバンドおよびMyelin basic protein(MBP)をラットに皮下投与し、24時間後にBordetella pertussis toxinを腹腔内に投与した。

20 対照群はFreund's完全アジュバンドおよびBordetella pertussis toxinを投与したものとした。なお、実験は、対照群の発症を指標とし、発症後18日まで観察を行なった。

(3)投与方法

Feeding tubeを用いてイブジラスト2mg/kg, 10mg/kgを1日1回経口投与した。投与は、発症前から発症後まで連続して行なった。対照群には生理食塩水を同様に投与した。

(4)効果判定: イブジラストの症状改善効果(臨床効果)は次の基準でスコア化し、評価した。

スコア－0：症状なし（正常）

スコア－0.5：尻尾の軽度の麻痺

スコア－1：非硬直性の尻尾

スコア－2：不完全な歩行を伴った、後肢の軽度の麻痺

5 スコア－3：中等度の麻痺

スコア－4：対麻痺

(5)結果：

対照群と比較して、イブジラスト2mg/kg投与群は臨床症状に対して改善傾向を示した。10mg/kg投与群では有意な改善作用が認められた。また、病態の発
10 症をイブジラスト投与群は遅らせた（図1）。

また、臨床症状の有意な改善効果が認められた10mg/kg投与群では体重の減少も有意に抑制した（図2）。

イブジラストはEAEモデルにおいて、症状改善作用および体重減少抑制作用が観察された。

15

[実施例2]

ラット多発性硬化症モデル（EAEモデル）におけるイブジラストの効果を病的に検討した。

(1)実験動物：Lewis系ラット（1群3例）

20 (2)モデルの作成：

H37Ra Mycobacterium tuberculosisを含むFreund's完全アジュバンドおよびMyelin basic protein(MBP)をラットに皮下投与し、24時間後にBordetella pertussis toxinを腹腔内に投与した。

対照群はFreund's完全アジュバンドおよびBordetella pertussis toxinを投与した
25 ものとした。

(3)投与方法

Feeding tubeを用いて、有意な臨床症状の改善効果の認められたイブジラスト10mg/kgを1日1回経口投与した。対象群には、生理食塩水を同様に投与した。

(4)組織学的検索：

イブジラストおよび対照群は、感作10日後にパラホルムアルデヒド麻酔下で、腰部脊髄をhematoxylin-eosin染色を行ない、細胞の炎症の程度を評価した。

(5)効果判定（組織学的スコアー：Histopathological score）

5 スコアー0：正常

スコアー1：血管周囲へ限局した炎症細胞の袖口様縁形成

スコアー2：脊髄実質への炎症細胞の僅かな浸潤

スコアー3：脊髄実質への炎症細胞の相当量の浸潤

スコアー4：灰白質の破壊を伴う、脊髄実質への炎症細胞の多量の浸潤

10 (6)結果：

イブジラスト10mg/kg投与での平均スコアーは約2.0であった。一方、対照群のスコアーは3.5であった。

イブジラストはコントロールと比較して、組織レベルで有意な効果が観察された（図3）。

15 [実施例1]の実験での臨床症状の改善作用を裏付ける結果である。

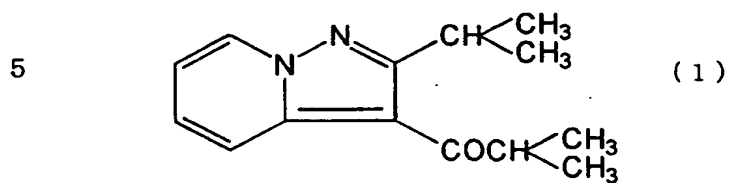
産業上の利用可能性

イブジラストは、EAEモデルにおいて有効性が確認されたことから、ステロイドと比較して安全性が高く、インターフェロン β と比較して医療経済学的に優れた

20 多発性硬化症治療薬になるものである。

請求の範囲

1. 化学式 (1)



で表されるイブジラストを有効成分とすることを特徴とする多発性硬化症治療薬。

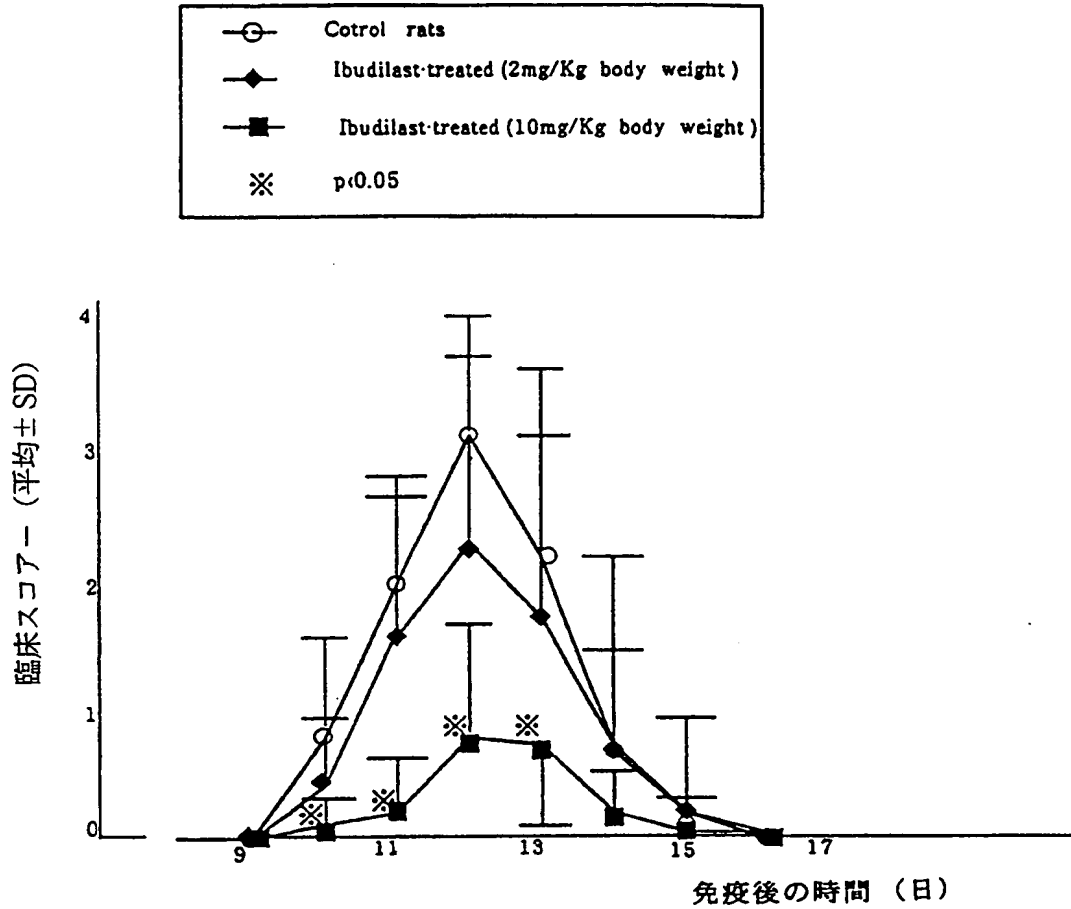
- 10 2. イブジラストを有効成分とする薬剤を経口投与することにより成る多発性硬化症の治療方法。

15

20

25

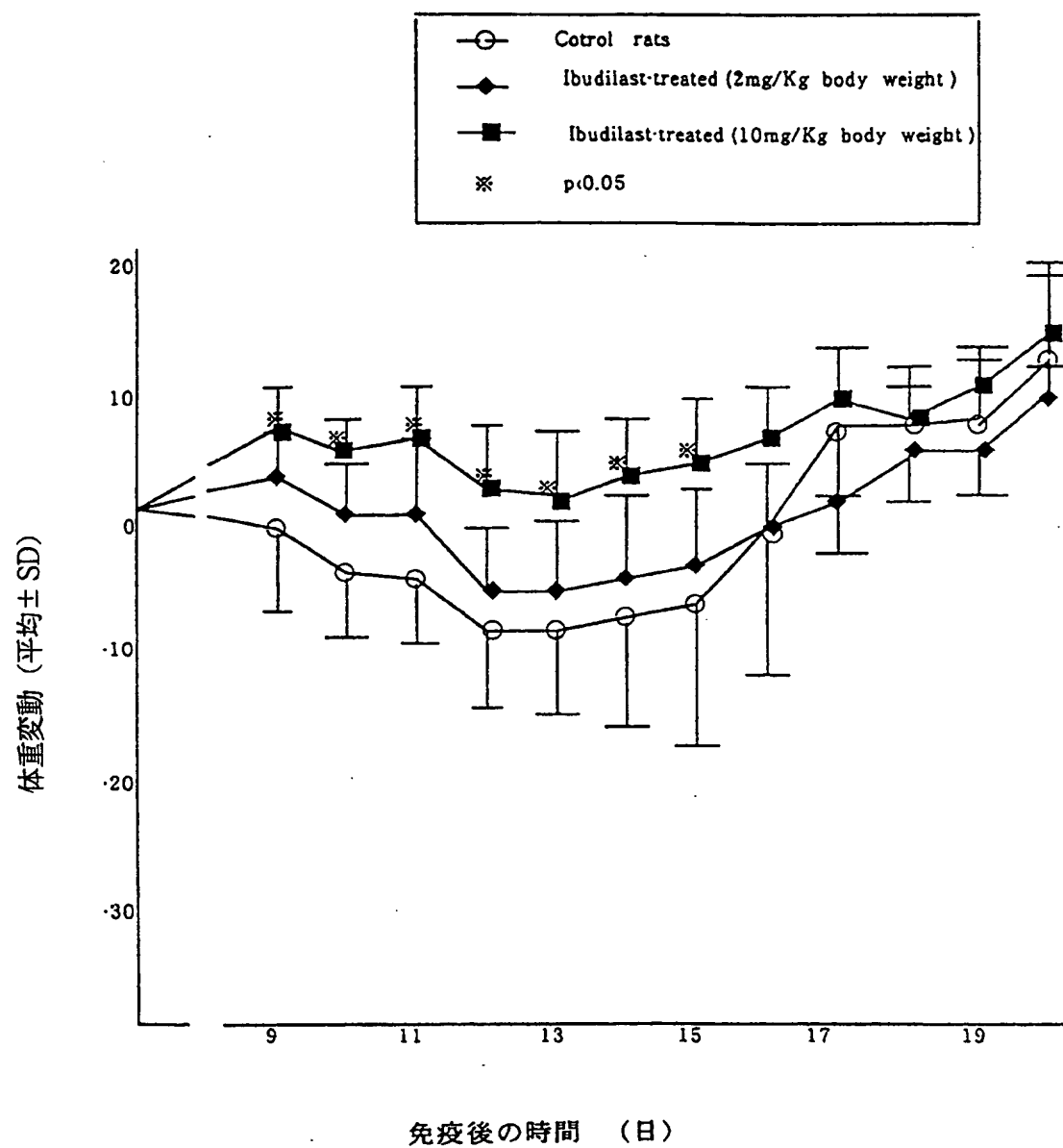
(図 1)



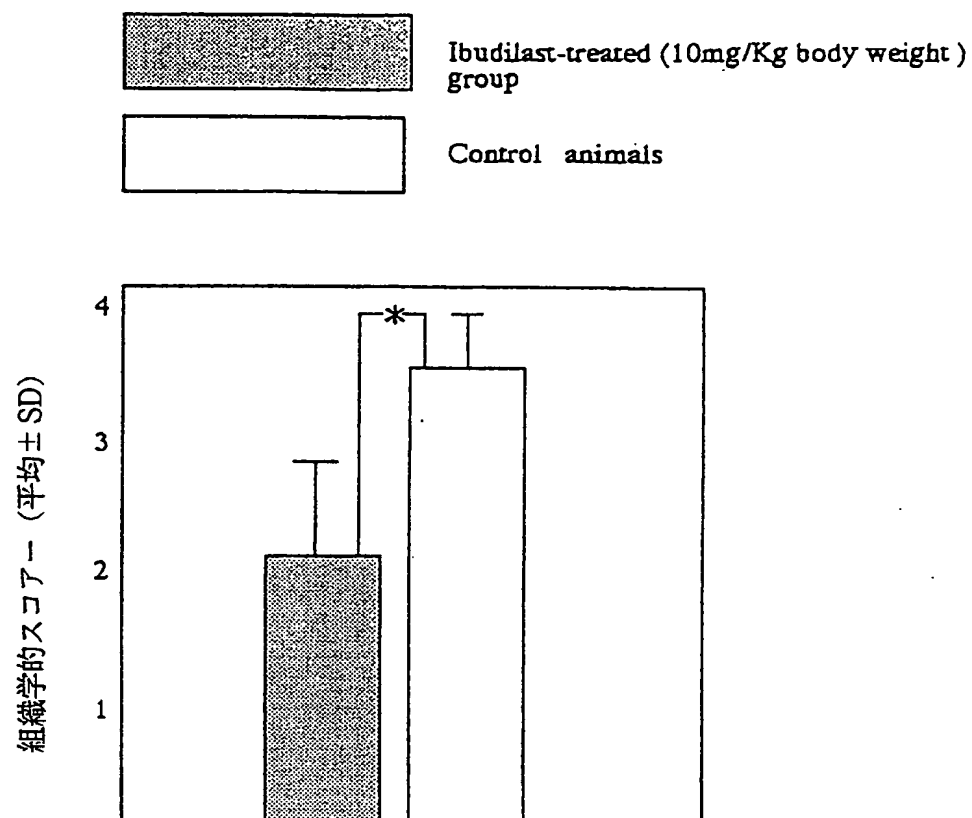
[臨床スコア]

- スコア 0 : 症状なし (正常)
- スコア 0.5 : 尻尾の軽度の麻痺
- スコア 1 : 非硬直性の尻尾
- スコア 2 : 不完全な歩行を伴った、後肢の軽度の麻痺
- スコア 3 : 中等度の麻痺
- スコア 4 : 対麻痺

(図 2)



(図 3)



[組織学的スコアー]

スコアー 0 : 正常

スコアー 1 : 血管周囲へ限局した炎症細胞の袖口様縁形成

スコアー 2 : 脊髄実質への炎症細胞の僅かな浸潤

スコアー 3 : 脊髄実質への炎症細胞の相当量の浸潤

スコアー 4 : 灰白質の破壊を伴う、脊髄実質への炎症細胞の多量の浸潤

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03548

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K31/415 // C07D471/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K31/415 // C07D471/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Masayuki Murashima, et al., "Activity of Ibudilast (KC-404) in Inhibiting Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Activity (in Japanese)", Basic Pharmacology & Therapeutics, Vol. 26, No. 1, 20 January, 1998 (20. 01. 98)	1
A	US, 5672622, A (Berlex Laboratories Inc.), 30 September, 1997 (30. 09. 97) & EP, 758233, A1 & WO, 95/28926, A1	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

<ul style="list-style-type: none"> * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance * "E" earlier document but published on or after the international filing date * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 	<ul style="list-style-type: none"> * "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention * "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone * "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art * "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
5 October, 1998 (05. 10. 98)

Date of mailing of the international search report
13 October, 1998 (13. 10. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03548

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 2

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 2 pertains to methods for treatment of the human body by surgery or therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/03548

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁶ A61K31/415 // C07D471/04		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁶ A61K31/415 // C07D471/04		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CA (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	村嶋正幸他, " Ibudilast (KC-404) のサイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼ活性抑制作用", 「薬理と治療」, Vol. 26, No. 1, 20. 1月. 1998 (20. 01. 98)	1
A	US, 5672622, A (Berlex Laboratories Inc.), 30. 9月. 1997 (30. 09. 97) & EP, 758233, A1 & WO, 95/28926, A1	1
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	05. 10. 98	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4C 9454
日本国特許庁 (ISA/J P)	上條 のぶよ	
郵便番号 100-8915	電話番号 03-3581-1101	内線 3452
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 _____ 2 _____ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 2 は、人の手術又は治療による処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。